Münster 1935 No 93 Med Diss

Aus dem Hygienischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.
(Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten)

Experimentelle Untersuchungen über Prontosil

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde einer hohen medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i.W.

Verfaßt und vorgelegt von

Ernst-Claus Klemp
approbierter Zahnarzt
aus Duisburg

Münster 1935
Hansa-Druckerei G. m. b. H., Münster i. W.

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Professor Dr. Jötten

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meiner lieben Braut gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0190

Der Organismus reagiert bei Infektion durch pathogene Mikroorganismen mit Abwehrvorgängen. Lokal kommt es zu entzündlichen Veränderungen als natürliche Heilmaßnahme mit dem Ziel, die Infektionserreger abzutöten, unschädlich zu machen oder auch durch Demarkation ein Weiterschreiten der Infektion zu verhindern. Neben diesen lokalen Abwehrvorgängen tritt der gesamte Organismus in Reaktion durch Bildung von Schutzstoffen, — Antikörpern, — Bakteriolysinen, — Opsoninen, — Alexinen.

Von dem lokalen Entzündungsherd aus, — einer Tonsillitis oder einer vereiterten Zahnwurzel, — kann es unter geeigneten Umständen, abhängig von dem Kräftezustand, der Immunitätslage des betreffenden Organismus und von der Art und Virulenz der Erreger zur Aussaat der Bakterien in den Körper bezw. in die Blutbahn kommen.

Dieser klinisch gut charakterisierte Symptomenkomplex, im gewöhnlichen Sprachgebrauch als Sepsis bezeichnet, kann durch die verschiedensten Mikroorganismen z. B. Strepto-, Staphylo-, Pneumokoccen usw. hervorgerufen werden, um immer das gleiche typische Krankheitsbild hervorzurufen.

Das Eindringen von Keinem in das Blut, was als Charakteristikum der Sepsis angesehen wird, erreignet sich bei den verschiedensten rein örtlichen Erkrankungen, so wichtig auch diese Blutinfektion für den Verlauf der Krankheit ist, so bleibt sie doch immer abhängig von ihrem primären Ausgangspunkt. Ist dieser beseitigt, oder heilt er selber aus, so ist damit auch das Eindringen der Keime in die Blutbahn beendet. Wir müssen also diese lokalen, septischen Erkrankungen von der allgemeinen Sepsis gut unterscheiden. Bei der eigentlichen Sepsis ist die Infektion meistens oder immer von ihrem ursprünglichen Ausgangspunkt unabhängig geworden, eine entscheidende Feststellung für die Therapie.

Neben diesen Krankheitszuständen spielen eine Rolle Vorgänge, die nach der einleuchtenden Unterteilung J ö t t e n s unterschieden werden in Bakteriämie, Toxikämie, Pyämie und Septikämie.

Die Behandlung dieser Krankheitszustände erstrebt die Ausschaltung des lokalen Entzündungsherdes und die Vernichtung der im Körper verschleppten Erreger.

In vielen Fällen wird man den fokalen Entzündungsherd, z. B. die vereiterte Zahnwurzel, chirurgisch angehen, um weitere Bakterieninvasionen in die Blutbahn zu vermeiden, außerdem aber die in den Körper eingedrungenen Mikroorganismen zu vernichten suchen.

Während früher der Versuch gemacht war, die Infektionskrankheiten neben der symptomatischen Behandlung lokal durch desinfizierende Maßnahmen zu bekämpfen, wurde durch Paul Ehrlich ein neuer Weg gewiesen. Er wies mit Hilfe des Tierversuches die therapeutische Wirkung von chemischen Stoffen nach, welche spezifisch auf die Infektionserreger wirken und, ohne den Wirtsorganismus zu schädigen, die krankmachenden Erreger im Körper abzutöten vermögen. Er erstrebte also die direkte Sterilisation des Blutes, das heißt die Abtötung der im Blut und Körpersäften kreisenden Bakterien. Durch dieses Vorgehen wurde die Behandlung aller jener Infektionskrankheiten wieder aussichtsreich, die über den fokalen Herd hinaus zur Erkrankung des ganzen Körpers geführt haben im Sinne einer Sepsis. Auch die eigentliche Sepsis, bei der die Ausschaltung des fokalen Herdes für die Therapie versagt, wo also die Sepsis unabhängig geworden ist vom primären Herd, ist das Indikationsgebiet dieser Chemotherapie. Bis zu diesen grundlegenden Feststellungen Ehrlichs war man wegen der Unmöglichkeit einer kausalen Therapie nur auf eine symptomatische Behandlung der septischen Krankheiten angewiesen.

Die Chemotherapie, deren Begründer Ehrlich ist, ist zu einer Wissenschaft geworden, die eine zweckmäßige Anwendung chemischer Stoffe bei den an Infektionskrankheiten leidenden Menschen erstrebt, sich dabei stützend auf das Tierexperiment, durch welches die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution, der Verteilung und Wirkung der chemischen Stoffe im Körper und die Unschädlichkeit für den kranken Organismus erwiesen werden. Durch diese Forscherarbeiten ist es möglich geworden, bei den infektiösen und septischen Erkrankungen das Uebel an der Wurzel zu fassen und den Kampf nicht nur gegen die Symptome, sondern auch vor allen Dingen gegen die auslösenden Erreger mit Aussicht auf Erfolg aufzunehmen.

Daneben besteht die therapeutische Möglichkeit durch spezifische und unspezifische Reiztherapie, z. B. Tuberkulin oder Aolan etc. eine Steigerung der Abwehrkräfte des Organismus zu erreichen. Für die Erkenntnis der chemotherapeutischen Wirkung vieler chemischer Stoffe sind außerordentlich wichtig Untersuchungen, welche nachweisen konnten, daß in dem sogenannten Aschoff'schen Retikuloendothelialen System eine Speicherung und Verdauung von Mikroorganismen stattfindet, daß aber gleichzeitig dem Körper beigebrachte kolloidale Farbstoffe ebenfalls an dieser Stelle gespeichert werden und die so den Vernichtungskampf gegen die Bakterien wesentlich unterstützen können. Auch ergaben diese Untersuchungen, daß es chemische Stoffe gibt, die zu besonderen Zellen oder Organsystemen eine spezifische Affinität haben. Man spricht infolgedessen von Organotropie, wenn das Heilmittel zu einem Organ eine besondere Affinität zeigt, von Parasito oder Aetiotropie, wenn eine besonders starke Beein-

flussung der Erreger nachweisbar ist. Das Optimum jeder chemotherapeutischen Therapie wird dann erreicht, wenn bei stärkster Aetiotropie eine möglichst geringe oder gar keine Organotropie besteht, die zu Schädigungen der betroffenen Organe führen könnte.

In der Folgezeit sind nun eine große Zahl von Mitteln in den Handel gebracht, die, nach den im Vorstehenden entwickelten Grundsätzen gefunden, für die Behandlung der infektiösen und septischen Erkrankungen Anwendung finden. Ein großer Teil dieser Heilmittel ist Abkömmling der Anilinfarbstoffe, des Acridins. Gegen die Protozoenerkrankungen des Menschen finden Mittel Anwendung, die eine Verbindung darstellen zwischen Arsen und Benzol z. B. Salvarsan. Zu erwähnen wäre in diesem Zusammenhang das Germanin. Im Kampf gegen die gewöhnlichen Infektionen mit Staphylo- oder Streptokoccen sind eine große Reihe von Mitteln bekannt geworden, über deren Anwendungsweise und therapeutischen Effekt auf die entsprechenden Angaben in der Literatur zu verweisen ist.

Ein neues Mittel mit vorzugsweiser Anwendungsmöglichkeit bei Streptokoccenerkrankung soll das mir von der „Bayer" I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. Leverkusen a. Rh. zur Untersuchung auf Wirksamkeit vorgelegte Prontosil sein. Prontosil ist das Hydochlorid eines neuen basischen Farbstoffes und ist nach Angabe der Firma das salzsaure Salz des 4 — Sulfonamid — 2', 4' — diaminoazobenzols und stellt ein rotes Kristallpulver vom Schmelzpunkt 247—251 unter Dunkelfärbung und Zersetzung dar. Es ist in Wasser in orangeroter Farbe löslich und wird durch überschüssige Salzsäure ausgefüllt.

Bei der toxikologischen Prüfung, ersichtlich aus der dem Präparat beigefügten Beschreibung ergab sich, daß pro 20 g Maus von 0,25%igen Lösung 1 ccm intravenös, subkutan und per os gut vertragen werden; 1,6 ccm töten die Maus. Subkutan werden von einer 2%igen Suspension des Farbstoffes in Wasser (2% nicht mehr ganz löslich) noch 1 ccm pro 20 g Maus vertragen, ohne daß Hautnekrose auftritt. Per os kann man von dieser Lösung 0,5 ccm geben. Es werden also pro kg Maus vertragen:

intravenös	75 mg
subkutan	1000 mg
per os	500 mg

Bei den hohen Dosen habe ich eine leichte Gelbfärbung der Muskulatur, der Oehrchen und Füßchen der Mäuse und der inneren Organe festgestellt. Der Farbstoff wird auch im Urin ausgeschieden, der gelbbraun gefärbt ist. Eiweiß im Urin habe ich nicht beobachten können. Die Gelbfärbung der Organe und des Harnes, die nach den großen Dosen auftritt, verschwindet nach einiger Zeit wieder. Bewahrt man das Pulver längere Zeit hindurch in gelöstem Zustande auf, so ist eine Aenderung in der Farbe nicht ersichtlich, doch läßt sich im unteren Teil des Reagenzglases ein Bodensatz feststellen. Die Auf-

lösung geht schnell vor sich, nach einem einminütlichen Schütteln sind keine festen Bestandteile mehr in der Lösung zu sehen.

Um seine baktericide Kraft festzustellen, nahm ich mit dem Prontosil Versuche in vivo und in vitro vor und benutzte zu den Versuchen in vitro — Coli-Typhus- und Diphtheriebazillen, ferner Staphylokoccen, Pneumokoccen und Streptokoccen. Zu den Versuchen wurde ein hochpathogener, von einer menschlichen Streptokoccensepsis stammender Streptokoccus hämolytikus verwandt.

Zunächst untersuchte ich das Mittel gegen Colibazillen. Von einer 24 Stunden alten Kultur wurden 3 Oesen in 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung fein verrieben und aufgeschwemmt. Von dieser Aufschwemmung führte ich mit einer dünnen Glaskapillare je einen Tropfen in 10 ccm Prontosillösung von der Verdünnung 0,3%, 0,6%, 0,9%, 1,2%, 1,5%, 1,8%, 2,4% und 3,0% ein und ließ nach gutem Umschütteln das Desinfektionsmittel auf die Bazillen einwirken. Die höheren Konzentrationen wurden durch Auflösen der Tabletten hergestellt. Hierbei war zum Teil eine Lösung nur durch Erwärmen zu erzielen. Zur Verdünnung der Prontosillösung habe ich keimfreies destilliertes Wasser genommen. Dann impfte ich nach einer bestimmten Zeit, wie es genauer noch aus der Tabelle ersichtlich sein wird, zwei Oesen der keimhaltigen Prontosillösung in 5 ccm einfacher Bouillon über. Nach einer 24stündigen bezw. 48stündigen Bebrütung im Brutschrank bei 37° prüfte ich dann die baktericide Kraft des Prontosils am Wachstum der Bazillen. Dabei stellte ich fest, daß eine Keimabtötung nicht zu erzielen war. Die Bouillon war sehr stark getrübt, Grampräparate und Ausstriche auf Endoplatten, die ich zur Sicherheit mit der keimhaltigen Bouillon durchgeführt hatte, bewiesen deutlich das Weiterleben der Colibazillen. Diesen Versuch wiederholte ich 4 mal, und erhielt trotzdem kein anderes Resultat.

Tabelle 1.

Wirkung des Prontosils auf die Bakt. coli.

1 Tropfen einer Aufschwemmung von Bakt. coli wurde eingebracht in 10 ccm Prontosillösung vom Gehalt:	Wachstum trat ein nach Einwirkung der Prontosillösung von der Dauer:											
	2 Min.	4	5	6	8	10	15	20	25	30	45	60
0,3 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,6 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,9 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,2 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,5 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,8 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,4 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

	2h	3h	4h	6h	8h	10h	24h
1%	+	+	+	+	+	+	+
2%	+	+	+	+	+	+	+
3%	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum.

In diesem Suspensionsversuch konnte also festgestellt werden, daß Colibazillen überhaupt nicht in ihrem Wachstum beeinflußt wurden.

Denselben Versuch führte ich mit Staphylokoccen durch und kam ebenfalls zu einem negativen Ergebnis.

Tabelle 2.

Wirkung des Prontosils auf Staphylokoccen.

1 Tropfen einer Aufschwemmung von Staphylokoccen wurde eingebracht in 10 ccm Prontosillösung vom Gehalt:	Wachstum trat ein nach Einwirkung der Prontosillösung von der Dauer:											
	2 Min.	4	5	6	8	10	15	20	25	30	45	60
0,3 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,6 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,9 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,2 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,5 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,8 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,4 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

	2h	3h	4h	6h	8h	10h	24h
1%	+	+	+	+	+	+	+
2%	+	+	+	+	+	+	+
3%	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum.

Dieselben Versuche führte ich aus mit Typhus- und Diphtheriebazillen, mit dem Ergebnis, daß der Typhus- und Diphtheriebazillus ebensowenig vom Prontosil angegriffen wird, wie die Colibazillen und Staphylokoccen. Da der Diphtheriebazillus in der Traubenzuckerbouillon einen besseren Nährboden findet als in der allgemein üblichen Bouillon, änderte ich diesen Versuch dahingehend ab, daß die Nachkultur nicht in gewöhnlicher, sondern in Traubenzuckerbouillon angelegt wurde. Auch jetzt stammte die Aufschwemmung von einer 24stündigen alten auf Löfflerserum gezüchteten Diphtheriekultur. Auch hier ließ sich, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, kein anderes Resultat erzielen, auch bei mehreren Kontrollversuchen kam ich zu keinem anderen Ergebnis.

Tabelle 3.

Wirkung des Prontosils auf Typhusbazillen.

1 Tropfen einer Aufschwemmung von Typhusbaz. wurde eingebracht in 10 ccm Prontosillösung vom Gehalt:	Wachstum trat ein nach Einwirkung der Prontosillösung von der Dauer:								
	5 Min.	10	15	20	25	30	45	60
0,3 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,6 %	+	+	+	+	+	+	+	+
0,9 %	+	+	+	+	+	+	+	+
1,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
1,2 %	+	+	+	+	+	+	+	+
1,5 %	+	+	+	+	+	+	+	+
1,8 %	+	+	+	+	+	+	+	+
2,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+
2,4 %	+	+	+	+	+	+	+	+
3,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+

	2h	3h	4h	6h	8h	10h	24h
1%	+	+	+	+	+	+	+
2%	+	+	+	+	+	+	+
3%	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum.

Tabelle 4.

Wirkung des Prontosils auf Diphtheriebazillen.

1 Tropfen einer Aufschwemmung von Diphtheriebaz. wurde eingebracht in 10 ccm Prontosillösung vom Gehalt:	Wachstum trat ein nach Einwirkung der Prontosillösung von der Dauer:								
	2 Min.	4	6	8	10	20	30	45	60
0,3 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,6 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,9 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,2 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,5 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,8 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,4 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+

	2h	3h	4h	6h	8h	10h	24h
1%	+	+	+	+	+	+	+
2%	+	+	+	+	+	+	+
3%	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum.

Auch die hier gemachten Grampräparate und Ausstriche, die zur Sicherheit durchgeführt wurden, zeigten ein Weiterwachsen der Bazillen

Hierauf zog ich einen weiteren Koccenstamm zur Untersuchung heran, nämlich den Pneumokoccenstamm, aber auch hier konnte ich keine andere Wirkung des Prontosils feststellen. Die Versuchsordnung war auch hier die gleiche. Als Nährboden erwies sich für Pneumokoccen die Levinthalbouillon als die beste.

Tabelle 5.

Wirkung des Prontosils auf Pneumokoccen.

1 Tropfen einer Aufschwemmung von Pneumokoccen wurde eingebracht in 10 ccm Prontosillösung vom Gehalt:	Wachstum trat ein nach Einwirkung der Prontosillösung von der Dauer:													
	10'	15'	20'	25'	30'	40'	50'	60'	2h	3h	4h	6h	8h	10h	24h
1 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum

Vom Prontosil konnte also bis jetzt festgestellt werden, daß es im Suspensionsversuch auf Bazillen und Koccen keine keimtötende Wirkung entfaltet. Auch andere Versuche, bei denen ich die Prontosillösung eine Stunde auf 80° im Wasserbad erhitzte, dann nach Erkalten filtrierte, um einen Bodensatz zu vermeiden, zeitigten ebenfalls keine anderen Ergebnisse.

Doch soll die Wirkung des neuen Präparates ausgesprochen spezifisch für Streptokoccen sein, und so ging ich dann dazu über, das Prontosil auf seine Wirkung gegen Streptokoccen zu prüfen. Ich erzielte hier tatsächlich andere Resultate, denn die Streptokoccen erlagen schon nach einigen Minuten der desinfizierenden Kraft des Prontosils. Als Nährboden erwies sich für die Streptokoccen die Traubenzuckerbouillon als die beste.

Nach den Tabellen tötete das Prontosil in 1%, 2% und 3% Lösung je nach der Konzentration der Lösung von der zweiten Minute ab. Zunächst nahm ich verdünnte Lösungen, bei denen mir kein guter Erfolg beschieden war, eine keimtötende Wirkung machte sich hier nicht bemerkbar.

Tabelle 6.

Wirkung des Prontosils auf Streptokoccen.

1 Tropfen einer Aufschwemmung von Streptokoccen wurde eingebracht in 10 ccm Prontosillösung vom Gehalt:	Wachstum trat ein nach Einwirkung der Prontosillösung von der Dauer:									
	1 Min.	2	3	4	5	6	8	10	15	20
0,01 %		+		+		+	+	+		
0,05 %		+		+		+	+	+		
0,1 %		+		+		+	+	+		
0,5 %		+		+		+	+	+		
1 %	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
2 %	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
3 %	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—

+ = Wachstum; — = kein Wachstum

Die Versuche in vitro haben also bewiesen, daß eine baktericide Wirkung des Prontosils nur auf Streptokocceen festzustellen war. Die Tabelle 6 gibt Aufschluß über die notwendigen Konzentrationen der Prontosillösungen und über die erforderliche Zeit der Einwirkung.

Zur weiteren Prüfung der Wirksamkeit eines chemotherapeutischen Heilmittels ist, wie schon Ehrlich und Koch dargelegt haben, der Tierversuch unentbehrlich. Die im Tierversuch ermittelten Resultate lassen sich nicht direkt auf die Verhältnisse beim kranken Menschen anwenden. Ein Heilmittel, das im Tierversuch eine Heilwirkung zeigt, braucht deshalb für die menschliche Therapie nicht unbedingt brauchbar zu sein. Trotzdem ist der Wert des Tierexperimentes so hoch einzuschätzen, weil er Rückschlüsse zuläßt, in wieweit bei höchster Wirksamkeit im Kampf gegen die Erreger (stärkste Parasitotropie) eine möglichst geringe Schädigung des Organismus eintritt. Auch über die Art der Anwendung des Mittels sowie die Dosierung gibt der Tierversuch Wegweise. Deshalb habe ich zur Prüfung des Prontosils den Tierversuch herangezogen, um auch in vivo aus den dargelegten Gründen die therapeutische Wirksamkeit zu prüfen.

Die Versuchsanordnung wählte ich so, daß ich als Versuchstiere weiße Mäuse heranzog, deren Gewicht im Durchschnitt 15—20 g betrug. Sie wurden von mir in Glasgefäßen mit gut luftdurchlässigen Deckeln untergebracht. Auf dem Boden dieser Gefäße befand sich eine 10 bis 15 cm dicke Torfmullschicht. Als Nahrung diente ihnen Hafer und eingeweichtes Brot. Sämtliche Versuche setzte ich serienweise an, sodaß ich die Erscheinungen, die durch die verschiedenartigen Mengen von Prontosil, die zur Injektion gelangten, bedingt wurden, genau unterscheiden und vergleichen konnte.

Meine Versuche erstreckten sich zunächst darauf, die Dosis letalis und die Dosis tolerata festzulegen. Deshalb injizierte ich nacheinander 4 verschiedenen Mäusen 1 ccm, 1,5 ccm, 1,8 ccm und 2 ccm einer 0,25% Prontosillösung subkutan unter die Rückenhaut und beobachtete sie in der folgenden Zeit. Jede Maus versah ich mit einer Nummer. Diese Anordnung will ich der besseren Uebersicht und Vergleiches wegen in meiner ganzen Arbeit beibehalten. Maus 1 injizierte ich 1 ccm Prontosil subkutan. Sie wurde nach der Einspritzung ruhiger als sonst. Die Atmung wurde schneller, die Haare sträubten sich, die Augen waren zeitweise geschlossen. Nach $3^1/_2$ h wurde die Maus wieder lebendiger. Das krankhafte Stadium legte sich allmählich wieder. Die Ohrchen, Füßchen und Schwanz waren gelbbraun gefärbt, ebenso der Urin. Der Zustand der Maus wurde nach einem Tage wieder der alte, sie fraß wieder, Atmung wurde regelmäßig. Bei dieser Maus war zuletzt zwischen ihr und einer gesunden unbehandelten Maus kein Unterschied mehr. Auch traten die Erscheinungen bei dieser Maus nicht so kraß hervor, wie bei Maus 2, 3 und 4. Bei Maus 4 waren die Erscheinungen dieselben, ihr krankhaftes Stadium verbesserte sich

aber nicht. Mit geschlossenen Augen, anliegenden Oehrchen und bei stark gekrümmter Haltung starb die Maus nach 26 Stunden. Bei Maus 3 mit einer Injektionsmenge von 1,8 ccm und bei Maus 2 mit einer solchen von 1,5 ccm, waren die Erscheinungen dieselben. Doch traten sie in langsamer Reihenfolge auf und die Tiere waren während ihrer Beobachtungszeit beweglicher. Maus 3 fand ich nach 72 Stunden tot auf und bei Maus 2 war immer noch ein sichtliches Unbehagen bemerkbar.

Tabelle 7.

Prüfung der Dosis letalis und tolerata.

	Gewicht	injizierte Menge 25% Prontosillösung	
Maus 1	20 g	1 ccm	starb nicht
Maus 2	22 g	1,5 ccm	nach 8 Tagen getötet
Maus 3	24 g	1,8 ccm	Tod nach 72 Stunden
Maus 4	21 g	2 ccm	Tod nach 26 Stunden

Danach kann man also die Dosis tolerata mit 1 ccm einer 25% Prontosillösung, die Dosis letalis mit 2,0 ccm derselben Lösung annehmen. Die Dosis tolerata wurde dann später noch mehreren anderen Tieren eingespritzt, wobei das gleiche Ergebnis erzielt wurde.

Pro Gramm Maus ist also die Dosis tolerata 0,0125 gr Prontosil, die Dosis letalis beträgt 0,025 gr Prontosil pro Gramm Maus.

Um die therapeutische Wirksamkeit des Prontosils bei Pneumokoccensepsis zu erproben, benutzte ich einen Pneumokoccenstamm von einer auf Kochblut gewachsenen Kultur und impfte 2 Oesen dieser Kultur in Levinthalbouillon, die ich 24 Stunden im Brutschrank bei 37° hielt. Von dieser Bouillon injizierte ich dann 0,5 ccm und 0,8 ccm intraperitoneal. Beide Mäuse gingen nach 27 bezw. 28 Stunden an der Infektion zu Grunde.

Der Sektionsbefund ergab eine Bauchfellentzündung mit fibrinösen Verwachsungen, großer Milz und starker Exsudatbildung, Herz und Lunge waren gesund. Aus der Bauchhöhle überimpfte ich 2 Oesen in Levinthalbouillon und nahm nach einer Bebrütung von 24 Stunden einen Ausstrich auf einer Platte vor. Die Grampräparate ergaben deutlich noch ein Vorhandensein von Pneumokoccen.

Um die Wirksamkeit des Prontosils auf Pneumokoccen im Gewebe feststellen zu können, injizierte ich 6 Mäuse mit 0,5 ccm pneumokoccenhaltiger Bouillon. Die Injektion fand intraperitoneal statt. Maus 1 blieb Kontrollmaus. Darauf spritzte ich bei Maus 2 1 ccm Prontosillösung sofort, bei Maus 3 1 ccm nach 6 Stunden, bei Maus 4 1 ccm nach 8 Stunden, bei Maus 5 1 ccm nach 24 Stunden, bei Maus 6 nach 12 und nach 24 Stunden je 1 ccm Prontosil subkutan in den Rücken. Jetzt zeigten sich bei den Mäusen die schon vorher erwähnten Krankheitszustände. Aber trotz Prontosilinjektionen konnte auch kein einziges Tier gerettet werden. Alle Mäuse sezierte ich, bei allen zeigte sich

der schon oben erwähnte Sektionsbefund. Die Züchtung aus dem Bauchhöhlenexsudat ergab immer einwandfrei das Vorhandensein von Pneumokoccen.

Tabelle 8.

Prüfung des Prontosils bei Pneumokoccensepsis.

	injiziert mit Pneumokoccen	gespritzt mit 1 ccm 25% Prontosillösung	Tod nach	Bakterielles Ergebnis
Maus 1	0,5 ccm	——	28 h	+
Maus 2	0,5 ccm	sofort	68 h	+
Maus 3	0,5 ccm	nach 6 h	35 h	+
Maus 4	0,5 ccm	nach 8 h	30 h	+
Maus 5	0,5 ccm	nach 24 h	28 h	+
Maus 6	0,5 ccm	nach 12 h u. 24 h	27 h	+

Auch Tiere, die ich vor der Pneumokocceninfektion mit 1 ccm Prontosil geimpft hatte, starben unter denselben Umständen und konnten trotz mehrmaliger Behandlung mit Prontosil nicht gerettet werden.

So konnte nun einwandfrei festgestellt werden, daß Prontosil zur Behandlung von Pneumokoccenerkrankungen kaum brauchbar erscheint, also auch kaum Wirksamkeit im Gewebe der Tiere entfaltet. Mit aller Vorsicht könnte man vielleicht sagen, daß anschließend gespritztes Prontosil das Leben der Tiere etwas verlängert, daß die Pneumokoccen im Gewebe sich nicht so lebhaft entwickeln, wie bei einem unbehandelten Kontrolltier.

Besser waren die Ergebnisse bei Streptokoccensepsis. Als Versuchsstamm wählte ich eine 24 Stunden alte hämolytische Streptokoccenkultur. Ich injizierte 4 Mäusen 1 ccm einer Aufschwemmung von Streptokoccen. Maus 1 erhielt 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in der sich 1 Oese der erwähnten Streptokoccenkultur befand. Diese Injektion geschah wiederum intraperitoneal. Maus 2 erhielt 1,5 ccm Lösung mit 2 Oesen Streptokoccen. Maus 3 erhielt 1 ccm mit 3 Oesen Streptokoccen und Maus 4 1 ccm mit 5 Oesen Streptokoccen.

Maus 1 starb nach 4 Tagen. Bei dieser Maus und allen anderen waren wieder die schon vorher erwähnten Erscheinungen zu beobachten. Maus 3 starb nach 2 Tagen und Maus 4 nach 1 Tage. Sämtliche Mäuse sezierte ich und überall ließen sich Streptokoccen nachweisen. Ebenso wurde das Herz herausgenommen, um in Traubenzuckerbouillon die in ihm vorhandenen Streptokoccen nachzuweisen und weiter zu züchten. Im übrigen zeigten die Mäuse in der Bauchgegend ein starkes Exsudat, fibrinöse Verwachsungen und eine vergrößerte Milz. Von den überimpften Streptokoccen stellte ich, nachdem sie 24 Stunden im Brutschrank verweilt hatten, Grampräparate her. Außerdem überimpfte ich von der Bouillon einige Oesen auf eine Blutplatte. In beiden Fällen ließen sich die aus der Maus gezüchteten Streptokoccen nachweisen.

Jetzt ging ich dazu über, das Prontosil auf seine Wirkung gegen Streptokoccen im Gewebe zu prüfen. Ich injizierte 6 Mäusen je 1 ccm physiologische Kochsalzlösung, von der jede Lösung 5 Oesen dieser Mäuse pathogen hämolytisch Streptokoccen enthielt. Maus 1 blieb wieder Kontrolltier, bei den anderen Tieren befolgte ich die frühere Versuchsanordnung. Maus 2 erhielt sofort 1 ccm Prontosil, Maus 3 nach 3 Stunden, Maus 4 nach 6 Stunden, Maus 5 nach 12 Stunden, Maus 6 nach 24 Stunden. Sämtliche Erscheinungen, die bei den Tieren festzustellen waren, waren denen ähnlich, die sich bei der Pneumokocceninfektion zeigten. Nach ungefähr 3 Stunden äußerte sich schon die Wirkung des Prontosils günstig, denn Maus 2, die sofort Prontosil erhalten hatte, wurde wieder beweglicher und fraß nach 10 Stunden. Alle anderen Mäuse, die sich alle in einem krankhaften Stadium befanden, erholten sich nach der Einspritzung mit Prontosil. Kein Tier verendete. Aus dieser Untersuchung geht also hervor, daß das neue Mittel Prontosil aussichtsreich ist.

Tabelle 9:

Prüfung des Prontosils bei Streptokoccensepsis.

	injiziert mit Streptokoccen	gespritzt mit 1 ccm 0,25% Prontosillösung	Tod nach	Bakterielles Ergebnis
Maus 1	1 ccm (5 Ösen einer Streptokoccenkultur)		24 h	
Maus 2	1 ccm	sofort mit 1 ccm	starb nicht	—
Maus 3	1 ccm	nach 3 h „ 1 ccm	„ „	—
Maus 4	1 ccm	nach 6 h „ 1 ccm	„ „	—
Maus 5	1 ccm	nach 12 h „ 1 ccm	„ „	—
Maus 6	1 ccm	nach 24 h „ 1 ccm	„ „	—

Zusammenfassung:

Es wird berichtet über Versuche in vitro und in vivo mit einem neuen Mittel, dessen Hauptanwendungsgebiet nach den Angaben der herstellenden Firma die Streptokocceninfektion des Menschen ist. Es hat sich bei den im vorstehenden erläuterten Untersuchungen ergeben, daß das Prontosil eine spezifische Wirksamkeit auf Streptokoccen in allen Versuchsreihen gegen Streptokoccen entfaltet, während es gegen sämtliche anderen Erreger wirkungslos war. Für die zahnärztliche Praxis scheint ein Versuch aussichtsreich, bei sämtlichen durch Streptokoccen hervorgerufenen Entzündungen im Bereiche der Mundhöhle das Prontosil in Anwendung zu bringen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Jötten für die freundliche Ueberlassung des Themas sowie Herrn Dr. Reploh für seine freundlichen Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Hailer: Die Desinfektion. In Weyls Handbuch der Hygiene. Bd. 8. 2. Aufl. 1918, Seite 953.

Madsen & Niemann: Zur Theorie der Desinfektion, Zeitschrift der Hygiene 1907. Bd. 57. S. 388.

Neufeld—Schiemann: Chemotherapeutische Versuche mit Acridinfarbstoffen, Dtsch. mediz. Wochenschrift 1919, Seite 844.

Schloßberger: Chemotherapie der Infektionskrankheiten, im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen; herausgegeben von Kelle, Kraus und Uhlenhuth. Band 3, Seite 551.

Schiemann und Wreschner: Ueber die Wirkung verschiedener Antiseptika gegen Wundinfektion mit Streptokoccen; Zeitschrift für Hygiene, 95, Seite 424.

Schürmann: Methode zur Prüfung und Begutachtung der Desinfektion; Handbuch der hygienisch. Untersuchungsmethoden von Gotschlich, Bd. 3, Seite 629.

Walbum: Metallsalztherapie: Deutsche Mediz. Wochenschrift 1925, Bd. 51, Nr. 29, Seite 1188; 1926 Bd. 52, Nr. 25, Seite 1043 und Nr. 27 Seite 1126.

Levinthal: Nährbouillon und Nähragar mit verbesserter Fleischausnutzung; Zentralbl. f. Bakt. Originale 1931, Bd. 121, S. 513.

Lebenslauf

Am 23. November 1905 wurde ich, Claus Klemp, in Insterburg (Ostpreußen) geboren. Nachdem ich mir am Gymnasium zu Köslin am 15. September 1925 das Reifezeugnis erworben hatte, widmete ich mich in Bonn und Münster dem Studium der Zahn-Heilkunde. Nach 3 Semestern bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Münster. Im Sommer 1934 bestand ich in Münster das Staatsexamen mit dem Prädikat „gut". Zur Zeit bin ich als Assistent an der Universitäts-Zahnklinik in Münster tätig.